JEDI AVAILABLE CUPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

06-125744

(43)Date of publication of application: 10.05.1994

(51)Int.CI.

A23L 1/327 7/12 C11B 3/10 7/00 C11B

(21)Application number: 04-043420

(71)Applicant: YUNGEN:KK

(22)Date of filing:

28.02.1992

(72)Inventor: MIURA KENJI

TOMIOKA NOBUKAZU **FUKUDA MITSUKO**

(54) SEPARATION OF SQUALENE-CONTAINING COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To give a process for separating squalene-containing composition where squalene and other useful substances than squalene can be separated from the livers of sharks living in deep seas as they are kept fresh stably.

CONSTITUTION: The livers of sharks living in deep seas are minced to allow the liver oil to flow out of the livers. Then, the minced livers and the liver oil are subjected to filtration through flannel to separate the squalene-containing composition as a filtrate. Or the livers are minced to allow the shark liver oil to flow out of the livers, and the minced product and the liver oil are stirred at a temperature lower than 50°C. Then, the mixture is subjected to filtration operation using flannel as at least one filtration material to separate the squalene-containing composition.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

21.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

2092247

[Date of registration]

18.09.1996

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-125744

(43)公開日 平成6年(1994)5月10日

(51) Int.Cl. ⁵		識別記号	庁内整理番号	FΙ	技術表示箇所	
A 2 3 L	1/327		9281 - 4B			
C 0 7 C	7/12					
	11/21		9280-4H			
C 1 1 B	3/10		2115-4H			
	7/00		2115-4H			
					審査請求 有 請求項の数5(全 7 頁)	
(21)出願番号		特願平4-43420		(71)出願人	592046460	
					株式会社ユンゲン	
(22)出願日		平成4年(1992)2月28日			秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内1-4	
				(72)発明者	三浦 健治	
					宮城県仙台市若林区遠見塚2-33-2	
				(72)発明者	富岡 伸和	
					秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内1-4	
					株式会社ユンゲン内	
				(72)発明者	福田光子	
					秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内1-4	
					株式会社ユンゲン内	
				(74)代理人	弁理士 中村 静男 (外2名)	

(54) 【発明の名称】 スクワレン含有組成物の分離方法

(57)【要約】

【目的】深海鮫の肝臓からスクワレンおよびスクワレン 以外の有用物質を共に安定に取り出すことができる、ス クワレン含有組成物の分離方法を提供する。

【構成】深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させた後、前記細切による細切物と前記サメ肝油とに、濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施し、スクワレン含有組成物を濾液として分離する。また、深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させ、前記細切による細切物と前記サメ肝油とを50℃以下の温度で撹拌した後、撹拌混合物に濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離する。

(2)

20

特開平6-125744

【特許請求の範囲】

【請求項1】深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサ メ肝油を流出させた後、前記細切による細切物と前記サ メ肝油とに、適材として少なくともフランネルを用いた 濾過操作を施し、スクワレン含有組成物を濾液として分 離することを特徴とするスクワレン含有組成物の分離方 法。

1

【請求項2】 深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサ メ肝油を流出させ、前記細切による細切物と前記サメ肝 油とを50℃以下の温度で撹拌した後、撹拌混合物に濾 10 材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施し て、スクワレン含有組成物を濾液として分離することを 特徴とするスクワレン含有組成物の分離方法。

【請求項3】適材として、フランネルと共に活性炭を用 いる、請求項1または請求項2に記載のスクワレン含有 組成物の分離方法。

【請求項4】スクワレン含有組成物を濾液として分離し た後に、この濾液を遠心分離に付して上清を分取するこ とにより前記遠液中に含まれるタンパク質を除く工程を 行う、請求項1ないし請求項3のいずれかに記載のスク ワレン含有組成物の分離方法。

【請求項5】上清に滅菌処理を施す工程を行う、請求項 4に記載のスクワレン含有組成物の分離方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明はスクワレン含有組成物の 分離方法に係り、特に、深海鮫の肝臓からのスクワレン 含有組成物の分離方法に関する。

[0002]

【従来の技術】アイザメ、ユメザメ、ヘラツノザメ、カ スミザメ、シラツボザメ等の深海鮫の肝臓中にはスクワ レンが含まれている。さらに、スクワレン以外にも、鮫 の種類により異なるが、ビタミン類や各種脂肪酸等、ヒ トにとって有用な種々の成分が含まれている。このた め、深海鮫のサメ肝油は従来より薬用等として利用され てきている。

【0003】深海鮫の肝臓からのサメ肝油の採油方法と しては、普通は蒸煮圧搾法が適用され、ビタミンA油を 目的とする場合はアルカリ消化法が適用されている。ま た、深海鮫の肝臓の細切物を加熱しつつこれに水蒸気を 負荷して油分を抽出した後、遠心分離により肝組織を除 去して、スクワレンを含有するサメ肝油を採取する方法 も知られている (Heilbron et.al. J. Chem. Soc. 1926 P 1630) .

[0004]

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、蒸煮圧 搾法や、加熱しながらの水蒸気負荷と遠心分離法とを組 合わせた方法等の従来法により、深海鮫の肝臓からスク ワレンを含有するサメ肝油を採取した場合には、スクワ レン以外の有用物質の熱分解あるいは変性が起こり易い 50 の有用物質(例えばビタミン類や各種脂肪酸)を共に安

という問題があった。また、従来法により採取したサメ 肝油には、臭気が強いという難点や、比較的濃く着色さ れているという難点があった。

【0005】したがって本発明の目的は、深海鮫の肝臓 からスクワレンおよびスクワレン以外の有用物質を共に 安定に取り出すことができる、スクワレン含有組成物の 分離方法を提供することにある。

[0006]

【課題を解決するための手段】上記目的を達成する本発 明のスクワレン含有組成物の分離方法は、深海鮫の肝臓 を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させた後、前 記細切による細切物と前記サメ肝油とに、濾材として少 なくともフランネルを用いた濾過操作を施し、スクワレ ン含有組成物を適液として分離することを特徴とするも のである(以下、この方法を方法1という)。

【0007】また、上記目的は、深海鮫の肝臓を細切し て前記肝臓中からサメ肝油を流出させ、前記細切による 細切物と前記サメ肝油とを50℃以下の温度で撹拌した 後、撹拌混合物に適材として少なくともフランネルを用 いた濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液と して分離することを特徴とする本発明のスクワレン含有 組成物の分離方法によっても達成された(以下、この方 法を方法2という)。

【0008】以下、本発明を詳細に説明する。最初に本 発明の方法1について説明すると、この方法1では、ま ず、深海鮫の肝臓を細切する。出発原料である深海鮫の 肝臓は、スクワレンを含有している種の肝臓であれば特 に限定されるものではなく、アイザメ、ユメザメ、ヘラ ツノザメ、カスミザメ、シラツボザメ等の深海鮫の肝臓 を用いることができる。深海鮫の肝臓を細切するにあた っては、肝臓中の血液が溶血しないように留意する。サ メ肝油中に血液溶血物が混入すると最終的に得られるス クワレン含有組成物に色が付くので、注意を要する。細 切物の形状は特に限定されるものではないが、例えば1 cm角程度の大きさに細切する。細切に伴い、肝臓中の サメ肝油が流出する。

【0009】次いで、流出したサメ肝油と細切により得 られた細切物とに、濾材として少なくともフランネルを 用いた濾過操作を施す。このときの濾過操作としては、 例えば自然濾過や吸引濾過を適用することができる。フ 40 ランネルを濾材として用いることにより、肝臓の組織片 や肝臓中の尖異物がフランネルに吸着されるため、他の 適材を用いた場合よりも効率よく夾雑物を取り除くこと ができる。この濾過操作による濾液を取得することによ り、目的とするスクワレン含有組成物を深海鮫の肝臓か ら分離することができる。

【0010】上述のようにしてスクワレン含有組成物を 分離する方法1によれば、分離過程での有用物質の分解 等が抑制されるため、スクワレンおよびスクワレン以外 (3)

特開平6-125744

定に取り出すことができる。

【0011】次に、本発明の方法2について説明する。 この方法2では、上述した方法1と同様にして深海鮫の 肝臓を細切して肝臓中からサメ肝油を流出させた後、細 切による細切物とサメ肝油とを50℃以下の温度で撹拌 する。このときの撹拌は、ガラス棒、竹棒等を用いて、 あるいはロータリーエバボレーター等により、丁寧に行 うことが好ましい。撹拌温度が50℃を超えると、撹拌 混合物中の有用物質の熱分解あるいは変性をまねくため 好ましくない。特に好ましい撹拌温度は、20~50℃ 10 である。撹拌温度を20~50℃にすることにより、撹 拌混合物中の有用物質と夾雑物との凝固や結合を特に容 易に抑制することができると共にフランネルでの濾過が し易くなる。

.3

【0012】方法2では、このようにして細切物とサメ 肝油とを撹拌した後、撹拌混合物に方法1と同様の濾過 操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離 する。この方法2によれば、前述の方法1よりも更に高 効率で、目的とするスクワレン含有組成物を分離するこ とができる。

【0013】なお、方法1および方法2においては、濾 材としてフランネルと共に活性炭を用いてもよい。活性 炭を併用することにより、サメ肝油中の夾雑物を更に効 率よく取り除くことができると共に、特異臭気を取り除 くことができる。このときの活性炭の種類および形状は 特に限定されるものではなく、例えば200メッシュの ヤシ殻活性炭末を用いることができる。活性炭末を用い る場合は、活性炭末を発泡ウレタン樹脂に吹き付けて活 性炭布 [例えばクラレケミカル(株) 製のクラシート (商品名)] としたものを用いることが特に好ましい。 また、活性炭を併用するにあたっては、濾液中に活性炭 が混入しないように、例えば2枚のフランネルで活性炭 あるいは活性炭布を挟持する等の対策を取ることが好ま しい。

【0014】また、方法1および方法2においては、得 られたスクワレン含有組成物の抗原性を低下させること を目的として、このスクワレン含有組成物中に含まれる タンパク質を除く工程を行うことが好ましい。この工程 は、例えば、スクワレン含有組成物からなる得られた濾 液を遠心分離に付して上清を分取することにより行うこ とができる。このとき使用する遠心分離器としては冷却 遠心機が特に好ましい。冷却遠心機を用いることによ り、有用物質の熱分解や変性を抑制しつつ、効率よくタ ンパク質を取り除くことができる。遠心分離は、4,0 00~6,000rpm で行うことが好ましい。4,00 0 rpm 未満の回転数では、濾液中に含まれる脂肪酸と夕 ンパク質とを分離することが困難であるため好ましくな い。また、6,000rpm を超える回転数では、取り除 こうとするタンパク質の一部である酵素が分解してしま い、分解したものを取り除くことが困難になるため好ま 50 撹拌混合物に自然濾過操作を施し、スクワレン含有組成

しくない。遠心時間は、遠心分離に付す遠液の量に応じ て適宜選択される。 【0015】遠心分離によるタンパク質の除去操作は1

回でもよいが、1回の操作では上清と沈澱層との間に不 完全層部位が残存し、上清の分取時にこの不完全層部位 が上清中に混入するため、混入した不完全層部位中のタ ンパク質を十分に取り除くうえからは、2回以上行うこ とが好ましい。遠心分離操作を複数回行う場合、各操作 での遠心条件は同一でもよいし、適宜変更してもよい。 【0016】本発明の方法1および方法2においては、 上述のようにしてタパンク質を除く工程を行った後で も、出発原料に由来する微生物あるいは分離過程で混入 した微生物がスクワレン含有組成物中に存在する可能性 があるため、タバンク質除去工程後に、得られた上清に 滅菌処理を施す工程を行うことが好ましい。滅菌処理 は、例えば、孔径 0. 45 µm程度のミクロフィルター を濾材として用いた吸引濾過法や、超高温殺菌法(UH T法:例えば130℃で3秒間)、高圧滅菌法(例えば 120℃20分)、あるいは蒸気消毒法(例えば120 ℃20分) 等の方法により行うことができる。滅菌処理 は1つの方法でのみ行ってもよいし、複数種の方法を組 合わせて行ってもよい。なお、滅菌処理を行う場合に は、スクワレン含有組成物中の有用物質ができるだけ熱 分解あるいは変性しないように条件を選択することが好

【0017】このようにして分離されたスクワレン含有 組成物は、スクワレン以外に、安定に取り出された他の 有用物質(例えばピタミン類や各種脂肪酸)をも含有し ており、免疫賦活作用等の種々の生物活性作用を有して いる。そして、このスクワレン含有組成物の毒性は極め て低く、人畜に対して実質的に無害である。したがっ て、このスクワレン含有組成物は、例えば医薬品の原料 や機能性食品の原料として有用である。スクワレン含有 組成物を用いて機能性食品を製造するにあたっては、例 えば、得られたスクワレン含有組成物をそのまま飲料に 加工する、得られたスクワレン含有組成物をゼラチンカ プセル等のカプセルに封入する等の方法を適用すること ができる。

[0018]

ましい。

【実施例】以下、本発明の実施例について説明する。 実施例1

まず、シラツポザメの肝臓100gを1cm角程度の大 きさに細切し、細切に伴って流出したサメ肝油と細切に より得られた細切物とをロータリーエパポレーターを用 いて丁寧に撹拌した。このとき、撹拌温度が50℃とな るように調整した。次いで、200メッシュのヤシ殻活 性炭末を発泡ウレタン樹脂に吹き付けて得た活性炭布 [クラレケミカル(株) 製のクラシート(商品名)]を 2枚のフランネルで挾持したものを適材として用いて、

(4)

特開平6-125744

物を濾液として分離した。

. . .

【0019】次に、得られた濾液(スクワレン含有組成 物)を、5,000rpmで20分の条件で冷却遠心機 [商品名:ユニバーサル冷却遠心機Model 580 0、(株) 久保田製作所製] による遠心分離に付して、 上清を分取した。分取した上清を、5、000rpmで1 0分の条件で再度、冷却遠心機による遠心分離に付し て、上清を分取した。この2回の遠心分離操作により、 **遠液中に含まれていたタンパク質や夾雑物を取り除い** た。この後、孔径 0.45μ mのミクロフィルターを濾 10 材として用いた吸引濾過を行うことにより、2回の遠心 分離操作で得られた上清に滅菌処理を施して、滅菌処理*

5

*まで施したスクワレン含有組成物70gを得た。

【0020】このようにして滅菌処理まで施したスクワ レン含有組成物は僅かに黄色味を帯びたほぼ透明の液で あり、その粘度は32.2cStであった(ウベローデ 粘度計により測定)。また、スクワレンおよび総脂肪酸 の含有量(2回測定)は、1回目が46.7%-53. 3% (前者:スクワレン、後者:総脂肪酸)、2回目が 48.2%-51.8%であった。上記スクワレン含有 組成物の分析結果を表1に示す。

[0021] 【表1】

事 1

	44.		
分析項目	分析 結果	検出限界	分析方法
スクワレン	47. 45% *1		ガスクロマトグラフ法
レチノール	5. 90 mg/100g‡2		高速液体クロマトグラフ法
ピクミンD	検出せず	1 O U/100g	"
αートコフェロール	28. 0 mg/100g		"
βートコフェロール	検出せず	O. 1 mg/100g	"
ァートコフェロール	検出せず	O. 1 mg/100g	"
δートコフェロール	検出せず	O. 1 mg/100g	"
水分	0.08%		加熱乾燥法
挟雑物	0.01%		
ゲルマニウム	検出せず	1 ppm	フェニルフルオロン法
PCB	2 ppm		ガスクロマトグラフ法
脂肪酸	52. 55% \$1		ガスクロマトグラフ法

*1:2回の測定結果の平均値

*2:ビタミンA換算で19700IU/100mg

【0022】表1から明らかなように、本実施例1で最 30 ブw、80~100メッシュ 終的に得られたスクワレン含有組成物は、スクワレンを 多量に含んでおり、スクワレン以外の有用物質としてレ チノールおよび αートコフェロールを比較的多量に含む と共に脂肪酸を多量に含んでいる。そして、このスクワ レン含有組成物中に含まれる夾雑物の量は極めて少量で

【0023】また、本実施例1で最終的に得られたスク ワレン含有組成物中に含まれる脂肪酸の化学的組成を、 下記条件のガスクロマトグラフ法により分析した。

・条件1

使用機種:SHIMAZU GC-9A [島津製作所(株) 製]

検出器 :FID

カラム : 充填剤…5%アドパンス-DS/クロモソル

ガラスカラム…直径3m×長さ2m

【0024】・条件2(上述の条件1では分離不能なり ノレン酸-エイコサエン酸およびアラキドン酸-セトレ イン酸の分離のための条件である)

使用機種:SHIMAZU GC-9A [島津製作所(株) 製]

検出器 :FID

カラム : 充填剤…ユニソール3, 000/ユニポート

C、80~100メッシュ

ガラスカラム…直径3㎜×長さ2m

40 分析結果を表2に示す。

[0025]

【表2】

. . .

(5)

特開平6-125744

表2

脂肪酸名	分析結果(%)
14:O+ ミリスチン酸	1. 6
15:0 パルミチン酸	0. 2
16:0 パルミチル酸	17.4
16:1 パルミトオレイン酸	7. 2
17:0 オクタデカン酸	0. 9
17:1 ヘプタデセン酸	0.6
18:0 ステアリン酸	1. 1
18:1 オレイン酸	30.8
18:2+ リノール酸	0. 5
18:3 リノレン酸	0.5
20:1 エイコサエン酸	11.5
20:4ω6 アラキドン酸	0.5
20:5 エイコサペンタエン酸	1. 6
22:1 セトレイン酸	13.5
22:5 イワシ酸	1. 4
22:6 ドコサヘキサエン酸	5.0
24:1+ セラコレイン酸	5. 5
未同定脂肪酸	0. 2

【0026】表2から明らかなように、本実施例1で最 終的に得られたスクワレン含有組成物は各種の脂肪酸を 含有し、特に、パルミチル酸、オレイン酸、エイコサエ ン酸、およびセトレイン酸を比較的高濃度に含有してい

7

【0027】毒性および有用性に関する試験

上述した実施例1と同様にして所定量のスクワレン含有 組成物(滅菌処理まで施したもの)を分離し、下記①~ ⑤の各試験を行った。

【0028】①急性毒性試験

dd系マウス(体重25g前後)を50個体用意し、ス クワレン含有組成物を0.5g/日/個体の割合で7日 間連続して各個体に経口投与することにより、急性毒性 試験を行った。この結果、スクワレン含有組成物に急性 毒性は認められなかった。また、副作用の発生も認めら れなかった。

【0029】②亜急性毒性試験

dd系マウス(体重25g前後)を50個体用意し、ス クワレン含有組成物を0.1g/日/個体の割合で60 日間連続して各個体に経口投与することにより、亜急性 毒性試験を行った。この結果、スクワレン含有組成物に 亜急性毒性は認められなかった。また、副作用の発生も 認められなかった。

【0030】③エールリッヒ腹水癌に対する効果

2 群用意し、各個体の腹腔にエールリッヒ腹水癌 (癌細 胞数: 1×10° 個/ml) 0. 1 mlを投与した。エール リッヒ腹水癌の接種の3日後から、一方の群の各個体に はスクワレン含有組成物を0.1g/日/個体の割合で 30 連続して経口投与し、他方の群の各個体には0.85% NaC1水溶液を0.1g/日/個体の割合で連続して 経口投与して、各群の生存個体数を観察した。結果を図 1に示す。図1から明らかなように、スクワレン含有組 成物を投与した群では、0.85%NaC1水溶液を投 与した群よりも免疫効果日数(生存日数)が多い。この ことから、スクワレン含有組成物の免疫賦活効果を確認 することができる。

【0031】④マウス血清力価に対する効果

dd系マウス(体重50g)を1個体用意し、この個体 から採血して常法により血清を得、この血清と水疱性口 内炎ウイルス(VSV)を感染させた感性細胞とを用い て常法によりインターフェロンカ価を求めた。この後、 血清を得るために用いたマウスの腹腔内に、スクワレン 含有組成物 0. 1 gを投与し、投与から 2 4時間後およ び48時間後にそれぞれ採血して常法により血清を得、 これらの血清のインターフェロンカ価(相対値)を同様 にして求めた。また対照として、他個体のマウスを用い て、スクワレン含有組成物に代えて生理食塩水を腹腔内 投与した以外は上記と同様にして、生理食塩水の投与 dd系マウス(平均体重50g)を1群10個体として 50 前、投与から24時間後および48時間後のインターフ

(6)

特開平6-125744

10

ェロンカ価 (相対値) を求めた。これらの結果を図2に示す。図2から明らかなように、スクワレン含有組成物を腹腔内投与することにより、投与から24時間後のインターフェロンカ価が相対的に大幅に増大する。

9

【0032】⑤経口投与に伴う免疫系への影響 dd系マウス(体重50g)を1個体用意し、この個体の骨髄、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血して、血液中の免疫担当細胞の合計数およびこの合計数に占める食細胞とB細胞の割合を求めた。また、この個体にス*

*クワレン含有組成物を 0.5 g/日/個体の割合で7日間連続して経口投与し、最初の投与から1日目、3日目、5日目、および7日目に骨髄、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血して、血液中の免疫担当細胞の合計数およびこの合計数に占める食細胞とB細胞の割合を求めた。これらの結果を表3に示す。

[0033]

【表3】

===	2
ᅏ	J

& 0					
	投与後の日数	免疫担当細胞の合計数	食細胞の割合	B細胞の割合	
	M J M S H M	(×10/ml)	(%)	(%)	
	投与前	474	26.9	5. 9	
骨	1	1490	17.9	5. 8	
Δ	3	773	25.0	6. 1	
髄	5	568	27.7	7.5	
	7	8 3 7	17.4	2. 4	
抹	投与前	169	4. 5	15.8	
消	1	3 3 5	3. 0	14.0	
	3	131	4.6	23.4	
血	5	231	4. 2	24.1	
管	7	368	4. 3	28.4	
	投与前	5 3 5	2. 0	36.4	
脾	1	813	1.8	35.2	
	3	9 4 3	1. 4	20.6	
臌	5	1000	2. 4	36.7	
	7	1420	0.6	38.0	

【0034】表3から明らかなように、骨髄、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血した血液中の免疫担当細胞の合計数および、これに占める食細胞の割合とB細胞の割合は、スクワレン含有組成物の経口投与前後で異常な変動を生じず、通常の変動範囲内であった。このことから、スクワレン含有組成物の経口投与は免疫担当細胞の数および、これに占める食細胞の割合とB細胞の割合とにとって無害であることがわかる。

[0035]

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、

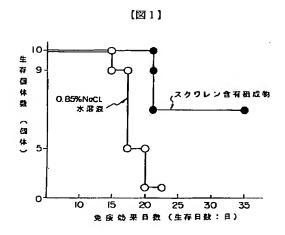
スクワレンおよびスクワレン以外の有用物質が共に安定 30 に取り出されたスクワレン含有組成物を、深海鮫の肝臓 から分離することができる。

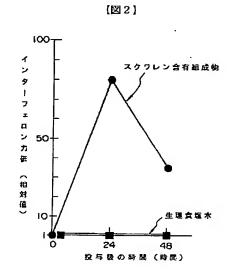
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1と同様にして分離したスクワレン含有組成物(滅菌処理まで施したもの)のエールリッヒ腹水癌に対する効果を示すグラフである。

【図2】実施例1と同様にして分離したスクワレン含有 組成物(滅菌処理まで施したもの)のインターフェロン 力価に対する効果を示すグラフである。 (7)

特開平6-125744





This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ OTHER: ____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.